Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. F. Flury.

Das Thiophen und seine Wirkung auf das Blutbild des Kaninchens.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin

vorgelegt von

Rudolf Weidig

aus Bamberg.

Würzburg 1938.

Buchdruckerei Richard Mayr

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Professor Dr. Flury

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0115

Das Thema zu vorliegender Arbeit wurde mir von Herrn Prof. Dr. F. Flury gestellt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, ihm an dieser Stelle für die Zuweisung des Themas, für die Übernahme des Referates und für seine mir jederzeit gütigst erteilten Ratschläge meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Herrn Prof. Dr. Steidle, Herrn Dozent Dr. habil. Neumann und Herrn Stabsarzt Dr. W. Müller danke ich vor allem für ihre freundlichen Bemühungen bei der Durchführung meiner Versuche.

Das Thiophen und seine Wirkung auf das Blutbild des Kaninchens.

Chemie des Thiophens.
Pharmakologisches Verhalten des Thiophens und seiner Derivate.
Toxikologisches Verhalten des Thiophens.

Das normale Kaninchenblutbild.
Die roten Blutkörperchen.
Das Hämoglobin.
Die weißen Blutkörperchen.
Eigene Ergebnisse über das normale Kaninchenblutbild.

Nach eigenen Untersuchungen.

I. Blutbilder nach Inhalationsversuchen mit Thiophen.
II. Blutbilder nach intravenösen Injektionen mit Thiophen.

Zusammenfassung.

Literaturverzeichnis.

Chemie des Thiophens.

Das Thiophen C_4H_4S ist unter die aromatischen Kohlenwasserstoffe einzureihen und, was seine Konstitution anlangt, mit dem Furan C_4H_4O und dem Pyrrol C_4H_4NH verwandt. Im Jahre 1883 wurde es von Viktor Meyer[1]) entdeckt. Interessant ist vor allem seine Entdeckungsgeschichte. Während eines Vorlesungsversuches sollte Benzol durch eine Farbenreaktion („Indopheninreaktion") nachgewiesen werden. Der Versuch mißlang jedoch. Man nahm daraufhin Untersuchungen vor, wobei sich zeigte, daß bei den verschiedenen, aus Teer gewonnenen Handelsbenzolpräparaten die Reaktion stets positiv wird, dagegen negativ bei Benzol aus Benzoesäure, wenn es aus Harz oder Benzoeharz hergestellt ist. Genauere Nachforschungen ergaben dann, daß dem bislang als einheitlichen Stoff angesehenen „Teerbenzol" in geringem Prozentsatz ein schwefelhaltiger Körper beigemengt war, der allein die für das Benzol charakteristische Farbreaktion auslöste. Für diesen Körper wurde die Formel C_4H_4S ermittelt und ihm der Name Thiophen gegeben.

Das Thiophen C_4H_4S findet sich im Steinkohlenteer und in dem daraus hergestellten Handelsbenzol. Dieses enthielt früher ca. 0,5% Thiophen, heute nur mehr etwa 0,15%. Das Thiophen ist eine farblose, sehr leicht bewegliche, ölige Flüssigkeit von benzol-lauchartigem Geruch. Bei gereinigtem Thiophen überwiegt der Benzolgeruch. Sein Siedepunkt liegt bei 84° C und sein spez. Gewicht beträgt 1,006 bei 23° C. In Wasser ist es unlöslich. Der Nachweis von Thiophen geschieht am besten mit Hilfe der „Indopheninreaktion", die darauf beruht, daß sich beim gelinden Erwärmen von Isatin und konzentrierter Schwefelsäure ein intensiv blauer Farbstoff, das „Indophenin", bildet und womit schon Spuren von Thiophen nachgewiesen werden können.

$$C_6H_4\begin{<}{CO}{NH}\end{>}CO \quad \text{(Isatin)} + C_4H_4S = H_2O + C_{12}H_7ONS \quad \text{(Indophenin)}.$$

Das Interesse, das man dem Thiophen nach seiner Entdeckung zuwandte, führte zu verschiedenen Darstellungsmethoden des Thio-

phens. V. Meyer, der Entdecker, stellte es aus dem Teerbenzol des Handels her, dadurch, daß er das Benzol mit konzentrierter Schwefelsäure schüttelte. Die entstehende schwarze Säureschicht wurde auf Bleisalz verarbeitet und dieses durch trockene Destillation mit Salmiak in chemisch reines Thiophen überführt. Ein einfacherer Weg zur Darstellung von Thiophen wurde später von Dimroth[2]) gefunden. Er erwärmte thiophenhaltiges Benzol mit wässeriger Quecksilberacetatlösung auf Siedetemperatur. Das sich nun abscheidende Quecksilberderivat des Thiophens lieferte dann durch Destillation mit verdünnter Salzsäure ohne Verlust das Thiophen. Volhard und Erdmann[3]) gelang es im Jahre 1884 das Thiophen synthetisch herzustellen und zwar durch Erhitzen von bernsteinsaurem Natrium mit Phosphortrisulfid. Erwähnenswert ist ferner noch die Gewinnung des Thiophens durch Überleiten von Acetylen über Pyrit bei 280 bis 310° C. Man bekommt hier in reichlicher Menge eine Flüssigkeit, die zu etwa 40—50% Thiophen enthält.

Pharmakologisches Verhalten des Thiophens und seiner Derivate.

Über das pharmakologische Verhalten des Thiophens und seiner Derivate finden sich nur vereinzelte Angaben. A. Hefftter[4]) prüfte in Untersuchungen das Verhalten von Thiophen im Tierkörper. Er gab einem Hund Thiophen ein und beobachtete, daß die Schwefelsäureausscheidung und damit auch der Eiweißzerfall verringert wurde. Marmé[5]) injizierte einem Kaninchen subkutan Thiophen und konnte feststellen, daß es sehr rasch durch die Atemluft wieder ausgeschieden wurde.

Die parasitotropen und antiseptischen sowie schmerzlindernden Eigenschaften, die dem Thiophen zugeschrieben werden, beruhen wahrscheinlich auf dem zyklisch gebundenen Schwefel. E. Spiegler[6]) verwendete das thiophensulfonsaure Natron zur Prurigo-Behandlung und hatte damit gute Erfolge aufzuweisen. Desgleichen benützte er das Thiophendijodid als Jodoformersatz. Dabei konnte er vor allem eine baktericide, desodorisierende und sekretionshemmende Wirkung feststellen, was ihm auch von chirurgischer Seite[7]) bestätigt wurde. Besonders angenehm wurde außerdem

noch der aromatische Geruch des Thiophendijodid empfunden gegenüber dem penetranten Geruch von Jodoform. Fränkel[8]) schlug vor, das Thiophen als Grundstoff für Ichthyol-ähnliche Präparate zu nehmen, weil bei Thiophen die Fähigkeit, Schwefel abzuspalten, stärker sei, als bei Ichthyol und außerdem auch die schmerzstillende Wirkung gesteigert sei.

Über Lokalanästhetika und Antipyretika der Thiophenreihe hat Steidle[9]) Versuche vorgenommen. Er verwendete dazu neue Verbindungen der 2-Thiophensäure (2-Thenoyl) mit Antipyretika und Lokalanästhetika. Dabei stellte er fest, daß diese Stoffe ähnlich wirkten wie die entsprechenden Benzolderivate. Ihre lokalanästhetischen Wirkungen waren verschiedentlich etwas erhöht und ihre Giftigkeit etwas verringert.

Toxikologisches Verhalten des Thiophens.

Über die Giftigkeit des Thiophens selbst finden sich in der Literatur ebenfalls nur vereinzelte Angaben. Rambousek[10]) beobachtete bei Tierversuchen mit Thiophen, daß eine Konzentration von 30—50 mg/l Luft eine Stunde lang ohne Giftwirkungen vertragen wurde und daher die im Benzol vorkommenden Thiophenmengen ungefährlich seien. Rost-Starkenstein-Pohl[11]) schreiben, daß das als Verunreinigung des Benzols gefundene Thiophen ungiftig sei. Hultgren Gunnar[12]) stellt bei Versuchen an Kaninchen fest, daß Toluol, Xylol und Mesithylen Schwankungen der Blutblättchenzahl, keine Leukopenie, Vergiftungserscheinungen am Zentralnervensystem hervorrufen. Ähnlich wie diese Körper wirke auch das Thiophen. Neuerdings hat Thieme[13]) bei Inhalationsversuchen an weißen Mäusen gefunden, daß eine Giftwirkung des Thiophens sehr wohl besteht. Er fand nämlich, daß bei Thiopheneinatmung eine Konzentration von 10 mg/l Luft bereits nach ¾ bis 2½ Stunden Seitenlage, unter Umständen sogar mit Todesfolge, hervorzurufen imstande sei. 30—80 mg/l Luft wirkten stets innerhalb 20—80 Minuten tödlich[14]).

Meine Aufgabe bestand nun darin, die Giftigkeit des Thiophens in seiner Wirkung auf das Kaninchenblutbild zu studieren. Bevor ich jedoch mit der Beschreibung der Versuche beginne, halte ich es

für notwendig, einiges über das normale Blutbild beim Kaninchen zu berichten.

Das normale Kaninchenblutbild.

Die nun folgenden Ausführungen sind vor allem entnommen aus: Jaffé, Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere[15]).

Die roten Blutkörperchen.

Über die Zahl der roten Blutkörperchen beim Kaninchen finden sich in der Literatur zahlreiche Angaben. Neuerdings nahmen über dieses Gebiet weitere Untersuchungen vor die Schule Bürkers, Klieneberger und Carl sowie eine Reihe amerikanischer und japanischer Autoren. Bei der Durchsicht der Angaben findet man jedoch so große Unstimmigkeiten, daß jede Errechnung eines Mittelwertes aus diesen Ergebnissen kaum ohne große Fehler möglich ist. Als Mittelwert darf vielleicht eine Zahl von 5—6 Millionen angenommen werden. Dieser Normalwert deckt sich auch mit den Angaben der meisten Autoren. Ich führe nur an z. B. Bettmann, Bürker, Klieneberger und Carl, sowie Ziegler. Zahlen wie 2 Millionen 760 000 (Krause) und 9 Millionen (Pröscher) kommen wohl kaum als physiologisch für das Kaninchen in Betracht.

Der Kaninchenerythrocyt gleicht, was Form und Gestalt anlangt, dem des Menschen und der übrigen Säugetiere sehr. Auch er ist ein bikonkaves, rundes Scheibchen; die Eigenschaft jedoch, sich in Geldrollenform aneinander zu legen, ist bei ihm nicht sehr ausgeprägt. Bürker gibt die Oberfläche des einzelnen Kaninchenerythrocyten mit 68,4 μ^2 an. Lange berechnet den mittleren Durchmesser mit 6,83 μ, der bei zunehmendem Alter kleiner wird. Andere Durchmesserwerte geben: Hayem: 6,6—7,5 μ, Bürker: 6,6 μ, Klieneberger und Carl: 5,7—6,9 μ. Als mittlere Dicke des Kaninchen-Erythrocyten findet Lange 2,4 μ. Diese Dicke von 2,4 μ bleibt im allgemeinen das ganze Leben hindurch konstant. Anzuführen ist noch, daß jüngere Tiere sich von den älteren durch eine geringere Zahl von roten Blutkörperchen unterscheiden, jedoch ist bei letzteren der Durchmesser und die Oberfläche kleiner als bei den jüngeren.

Das Hämoglobin.

Zur Hämoglobinbestimmung bedient man sich am einfachsten der Methode von Sahli. Zur genauen absoluten Hämoglobinbestimmung brachten Fritsch, Marloff und andere Autoren das Hüfner'sche Spektrophotometer zur Anwendung. Frühere Untersuchungen, vorgenommen von Klieneberger und Carl, gaben einen Wert von 63% nach Sahli, spätere Untersuchungen einen Wert von 77,6% als mittleren Hämoglobingehalt.

Die weißen Blutkörperchen.

a) Allgemeines.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen war der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Ebenso wie bei den Erythrozyten finden sich auch hier große Unterschiede in den Angaben der verschiedenen Forscher.

In der folgenden Tabelle möchte ich nun die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen anführen:

Die weißen Blutkörperchen der Kaninchen, zusammengestellt nach der Literatur, zitiert nach „Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere" von Rudolf Jaffé S. 162.

Autor	Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen pro cmm	Lymphozyten in %	Pseudoeosinophile in %	Mastzellen in %	Große mononucleäre und übergroße Formen in %	Eosinophile in %
Bittner	9600	59,5	38,2	1,7	6,6	0,2
Bunting	7000—9000	53—54	35	8,5	—	0,5
Burnett	8500	48	47	2	—	3
Courment und Lesieur	9000	—	45	—	—	—
Domarus	3800—13100	25,1—44,1	47,1—64,1	6,4—10	—	0,0-3,1
Dumoulin	7000	10—30	30—50	15—30	15—30	0,3
Fritsch	—	—	62	33	2	2
	6900—10500	32—39,8	43,6—67	0—0,8	1,9—10,5	0,7-1,9
Jokob, Goldscheider und Coodall	8000—14000	—	—	—	—	—
	10500	52	43	2,5	—	2,5
Gruber, G. B.	5000—14000	28—44	37—54	2,1	3,13	0,5-2,5
Hayem	6200	—	—	—	—	—
Heinecke	9000—12000	38,3—41.5	36,6—42,1	0,9—3	18,2—18,8	0,3
M. Jo	5800—19300	37—90	10—57	—	2	1
Jolly u. Acuna	—	—	41,7	—	—	1
Kanthak u. Hardy	—	70—80	20—30	2—5	2—6	1—2
Klieneberger und Carl	8150	45,5	50,5	1	2,5	0,45
Lindberg	—	36	45,5	6	7	1,5
Loewit	10720	31,9	60,4	1,6—3	3	0—0,8
Mezincescu	—	36	56	3	—	5
Muir	7570	40,2	47,7	—	12	—
Nicolas und Froument	7213	26	46,1	—	26,7	1,4
Okintschitz	—	25,9	51	—	11,6	—
Okana	16400	45,9	47,6	0,7	1,3	1,2
Pröscher	—	60—65	33—40	4—8	—	0,0-0,8
Scholz	4500	41,0	55	4	—	—
Schulz, G.	9905	—	—	—	—	—
Taussig	10000—12000	—	—	—	—	—
Talquist und Willebrandt	11000	20—25	45—55	2—5	2,0—2,5	0,5—3
Tatara	10800	—	—	—	—	—
Tekamine	6500—14600	27,4—49,3	49,2—67,7	0,0—0,7	1,3—6,9	1—3,9
Wertheim	11200—14500	42—59	44—46	1—2	2,9—9	2—4
Williamson	5500—12500	—	—	—	—	—
Ziegler	8000—13000	50—60	30—40	3—5	5—10	—
	5300—13500	51—76,5	—	0—3	0,5—1,5	3,51—4,66
	4200—11640	—	—	—	—	—

Die Tabelle zeigt also große Unstimmigkeiten. Rein mangelnde Technik dafür anzunehmen ist wohl kaum möglich. Deshalb haben zahlreiche Forscher Untersuchungen über die Abhängigkeit der Leukozytenzahl und ihrer Zusammensetzung von äußeren und inneren Einflüssen angestellt. So schwanken die Zahlen der Lymphozyten je nachdem die Untersuchungen vormittags oder nachmittags angestellt wurden (Schwenkenbecher und Bittmann, in Tabelle nicht angeführt). Das Vorkommen einer Verdauungsleukozytose wird von den meisten Forschern abgelehnt und schon mit der Lebensweise des Kaninchens erklärt. Jedoch beeinflußt sicher das Alter der Tiere die Zahl und die Zusammensetzung des weißen Blutbildes. Die Höchstzahl der Leukozyten weist das Kaninchen im Alter von 4—6 Monaten auf, während sich bei jüngeren und älteren Tieren kleinere Werte finden.

b) Die Lymphocyten.

Die Lymphocyten können im Blute des Kaninchens vorkommen in einem Prozentsatz von 30—40%. Zahlen, wie 10% (Dumoulin) oder 90% (M. Jo) sind wohl selten und dürfen vielleicht auch als pathologisch angesehen werden. Doch zeigen die Untersuchungen von Tallquist und Willebrandt 20% Lymphocyten, dagegen Untersuchungen von Kanthak und Hardy 70—80% Lymphocyten, die von Ziegler 51—76,5% und von Fritsch (bei 3 Tieren) 71% Lymphocyten. Diese großen Differenzen sucht Lindberg dadurch zu erklären, daß er die Schwankungen der Leukocytenzahlen beim Kaninchen verschiedenen Alters nur auf Schwankungen der Lymphocyten zurückführt. Diese wiederum hängen scheinbar indirekt mit der Thymusinvolution der Tiere zusammen.

Gestalt, Größe und färberisches Verhalten der Lymphocyten ist gleich denen der übrigen Säugetiere. Deshalb brauche ich wohl auf eine nähere Beschreibung nicht einzugehen.

c) Die Leukocyten.

Die feingranulierten, polymorphkernigen Leukocyten.

Das Kaninchen hat gelappt-kernige Leukozyten mit einer feinkörnigen Granulierung. Sie sind im wesentlichen den neutrophilen Leukozyten des Menschen und der Säugetiere gleichzusetzen. Ihre

Zahl schwankt zwischen 30—50%. Kanthak und Hardy finden nach ihren Untersuchungen 20—30%, Tekamine 49,2—67,7%. Die Unterschiede sind hier also nicht so beträchtlich wie bei den Lymphocyten.

Die eosinophilen, polymorphkernigen Leukocyten.

Ihre Zahl ist im wesentlichen konstant. Das Kaninchenblut enthält davon einen Prozentsatz von 0,2—2%, selten 3%. Charakteristisch für sie ist der einfache, meist zwerchsack- oder sanduhrförmige Kern, der selten dreigelappt ist und ein dichtes Chromatinnetz hat. Nach Sabin zeigen sie eine amöboide Beweglichkeit, die allerdings etwas langsamer und von differenterem Typus ist als die Fortbewegung der feinkörnigen Leukozyten (Witts).

Die basophilen, polymorphkernigen Leukocyten.

Über die Bedeutung der basophilen Leukocyten (Mastleukocyten) ist man noch ziemlich im unklaren. Die Mehrzahl der Autoren spricht dem Blut des Kaninchens einen relativen Reichtum an Mastleukocyten zu. Andere Autoren hingegen (Schiffone, Bettmann, Okintschitz) geben ihr Vorkommen überhaupt nicht an. Ihre Zahl wird meist mit 2—9% angegeben. Abweichend davon spricht Dumoulin von 15—30%.

Die Mastleukocyten färben sich am besten nach May-Grünwald (Klieneberger und Carl). Sie stellen große runde Zellen dar, die meist einen kompakten oder leicht gelappten Kern und relativ kleine und wenig dick stehende Granulationen besitzen.

d) Die Monocyten.

Die großen mononucleären Leukocyten (Monocyten) kommen im strömenden Kaninchenblut in einer Menge von 4 bis 10% vor. Als nicht physiologisch muß man es bezeichnen, wenn sie entweder vollkommen fehlen oder in einer Stärke von 30% (Dumoulin) gefunden werden. Die Monocyten beim Kaninchen sind große, rundkernige, mononucleäre Zellen.

Charakteristisch ist ihr Protoplasmareichtum; dieses ist im allgemeinen körnerfrei. Ihre Größe beträgt 12—20 μ[16]). Manchmal findet sich ein gebuchteter oder gelappter Kern (Übergangsform von Türck). Bezeichnend ist sein lockeres Chromatingewebe.

Eigene Ergebnisse über das normale Kaninchenblutbild.

Es folgen nun meine eigenen Ergebnisse über das normale Kaninchenblutbild.

Um nun irgendwelche durch Thiophen hervorgerufenen Veränderungen besser beurteilen zu können, habe ich von jedem Kaninchen drei normale Blutbilder angefertigt und zwar jeweils in einem Zeitabstand von 3—4 Tagen. In der nachfolgenden Tabelle sind diese Ergebnisse übersichtlich zusammengestellt.

	Kaninchen 428	Kaninchen 467	Kaninchen 541	Kaninchen 382
Hämoglobingehalt	65	81	68	70
in %	68	80	69	68
	65	80	69	67
Zahl der Leukocyten	7700	8300	6400	8300
im ccmm	8800	9000	6600	8700
	8600	8800	6500	8200
Zahl der Erythrocyten	4,67	5,99	5,38	4,58
in Millionen im ccmm	5,10	5,46	5,20	4,74
	4,80	5,44	5,36	4,52
Stabformen	3	—	2	2
in %	1	2	1	4
	2	1	2	—
Segmentformen	28	49	36	38
in %	17	37	39	33
	25	34	42	20
Lymphocyten	59	46	51	49
in %	74	53	51	50
	66	60	52	64
Eosinophile	5	—	4	3
in %	2	—	2	4
	2	1	3	6
Monocyten	5	5	5	7
in %	6	7	6	9
	3	4	1	8
Basophile	—	—	2	1
in %	—	—	1	—
	2	—	—	2

I. Inhalationsversuche mit Thiophen an Kaninchen.

Die Versuche habe ich folgendermaßen durchgeführt: In einem Schälchen ließ ich verschieden große Mengen Thiophen in einem dicht abgeschlossenen Behälter aus Glas verdunsten. Um nun ein möglichst rasches Verdampfen zu erreichen, wurde das Thiophen elektrisch erhitzt. Wegen des hohen Preises wurde zunächst kein reinstes Thiophen verwendet, sondern nur ein technisch gereinigtes Produkt. Jeweils 2 Kaninchen wurden meist zu einem Versuch genommen. Bei den Versuchen zeigte sich eine Reizung der Schleimhäute vor allem des Respirationstraktus: die Tiere hatten fast durchweg einen Speichelfaden am Maule hängen, und wischten sich mit den Pfoten das Maul. Ferner kniffen sie zuweilen die Augen zu. Bei genügend starker Konzentration zeigte sich weiter die narkotische Wirkung des Thiophens. Die Kaninchen kommen ins Excitationsstadium, sie unternehmen wilde Fluchtversuche. Nach einiger Zeit erfolgt dann Bauch- oder Seitenlage, die in vollkommene Seitenlage übergeht. Die Tiere machen Schwimmbewegungen mit den Beinen und es tritt Narkose ein. Nach Beendigung der Versuche beginnen die Tiere sich meist rasch wieder zu erholen, wobei sich die Erscheinungen der Narkose rückläufig wiederholen. Ich fand somit zunächst die Ergebnisse Thiemes über die narkotische Wirkung des Thiophens, ausgeführt an weißen Mäusen, auch bei Kaninchen bestätigt.

Nachfolgend bringe ich nun die genaueren Versuche mit den Ergebnissen der einzelnen Blutbilder nach den Versuchen.

1. Versuch.

Versuchstiere:
Kaninchen Nr. 467. Gewicht: 2,85 kg (vor dem Versuch)
Kaninchen Nr. 428. Gewicht: 3,1 kg (vor dem Versuch)
Konzentration: 20 mg Thiophen pro Liter Luft.
Versuchsraum: Glaskasten von 300 l.
Versuchsdauer: 1 Stunde.

Das Thiophen war nach 5 Minuten verdampft. Die Tiere atmen anfangs schneller. Sie verhalten sich ruhig und ihre Atmung wird flacher.

Temperatur im Versuchsraum 10 Minuten nach Beginn des Versuches: 17° C.

Kaninchen Nr. 428 blinzelt etwas und ist unruhig. Es unternimmt Fluchtversuche. Kaninchen Nr. 467 ist ruhig. Beide Tiere zeigen verstärkten Speichelfluß. Temperatur im Versuchsraum nach weiteren 20 Minuten: 17,5° C.

Die Tiere atmen sehr oberflächlich.

Kaninchen Nr. 428: Opisthotonus?

Kaninchen Nr. 467 macht einen schläfrigen Eindruck.

Kaninchen Nr. 428 unternimmt erneut Fluchtversuche.

Temperatur 50 Min. nach Versuchsbeginn: 16,5° C.

Kaninchen Nr. 428: 44 Atemzüge pro Minute.

Kaninchen Nr. 467: 50 „ „ „

Kaninchen Nr. 428 zeigt nach dem Versuch Coordinationsstörungen und Ataxie.

Blutbilder von den Kaninchen Nr. 467 und Nr. 428 24 Stunden nach dem Versuch.

Kaninchen Nr. 467.	
Gewicht: 2,75 kg.	
Hämoglobingehalt	69%
Zahl der Leukocyten	10 000
Zahl der Erythrocyten	5,88 Millionen
Stabformen	4%
Segmentformen	18%
Lymphocyten	70%
Eosinophile	1%
Monocyten	5%
Basophile	2%
Kaninchen Nr. 428.	
Gewicht: 2,9 kg.	
Hämoglobingehalt	58%
Zahl der Leukocyten	15 500
Zahl der Erythrocyten	4,98 Millionen
Stabformen	4%
Segmentformen	18%
Lymphocyten	63%

Eosinophile	5%
Monocyten	8%
Basophile	2%

Blutbilder von den Kaninchen Nr. 467 und 428 4 Tage nach dem Versuch.

Kaninchen Nr. 467.

Gewicht: 2,8 kg.	
Hämoglobingehalt	68%
Zahl der Leukocyten	11 000
Zahl der Erythrocyten	5,88 Millionen
Stabformen	2%
Segmentformen	21%
Lymphocyten	67%
Eosinophile	3%
Monocyten	5%
Basophile	2%

Kaninchen Nr. 428.

Gewicht: 3,1 kg.	
Hämoglobingehalt	58%
Zahl der Leukocyten	17 800
Zahl der Erythrocyten	4,94 Millionen
Stabformen	2%
Segmentformen	22%
Lymphocyten	67%
Eosinophile	5%
Monocyten	4%
Basophile	—

2. Versuch.

Versuchstiere:
Kaninchen Nr. 382, Gewicht: 3,05 kg (vor d. Versuch)
Kaninchen Nr. 541, Gewicht: 3,1 kg (vor d. Versuch)
Konzentration: 10 mg Thiophen pro Liter Luft.
Versuchsraum: Glaskasten von 300 l.
Versuchsdauer: 3 Stunden.

Das Thiophen ist nach 2 Minuten verdunstet.

Die Tiere atmen anfangs oberflächlich, jedoch nicht beschleunigt.

Temperatur im Versuchsraum 10 Minuten nach Beginn des Versuches: 17,5° C.

Die Kaninchen sitzen still im Versuchsraum und lecken sich das Maul.

Kaninchen Nr. 382 hat Speichelfluß. Beide Tiere wischen sich fast dauernd mit den Pfoten das Maul.

Kaninchen Nr. 541 beginnt unruhig zu werden und unternimmt Fluchtversuche. Kaninchen Nr. 382 ist ruhig.

Kaninchen Nr. 541 zeigt keinen Speichelfaden. Kaninchen Nr. 382 macht einen schläfrigen Eindruck, blinzelt und atmet sehr oberflächlich.

Temperatur 1 Stunde nach Versuchsbeginn: 16,5° C.

Kaninchen Nr. 541: Opisthotonus?

Bei Kaninchen Nr. 382 werden die Bewegungen etwas unsicher.

Kaninchen Nr. 541 ist ruhiger geworden.

„ „ 382: 58 Atemzüge pro Minute

„ „ 541: 52 Atemzüge pro Minute

Temperatur 2 Stunden nach Versuchsbeginn: 17° C.

Kaninchen Nr. 541 blinzelt und beginnt einen schläfrigen Eindruck zu machen. Bei diesem Tier ist jetzt auch ein ausgeprägter Opisthotonus wahrzunehmen. Seine Bewegungen werden ebenfalls unsicher.

Temperatur kurz vor Beendigung des Versuches: 18° C.

Die Tiere beginnen vor Beendigung des Versuches wieder einen etwas lebhafteren Eindruck zu machen.

Blutbilder von den Kaninchen Nr. 382 und 541 nach 24 Stunden.

Kaninchen Nr. 382.

Gewicht 2,9 kg.

Hämoglobingehalt	58%
Zahl der Leukocyten	10400
Zahl der Erythrocyten	4,66 Millionen
Stabformen	2%
Segmentformen	34%
Lymphocyten	54%
Eosinophile	3%

Monocyten	7%
Basophile	—

Kaninchen Nr. 541.
Gewicht: 3,0 kg.

Hämoglobingehalt	55%
Zahl der Leukocyten	8 400
Zahl der Erythrocyten	5,66 Millionen
Stabformen	2%
Segmentformen	38%
Lymphocyten	51%
Eosinophile	4%
Monocyten	5%
Basophile	—

Blutbilder von Kaninchen Nr. 382 und Nr. 541 drei Tage nach dem Versuch.

Kaninchen Nr. 382.
Gewicht: 3,15 kg.

Hämoglobingehalt	57%
Zahl der Leukocyten	11 600
Zahl der Erythrocyten	4,88 Millionen
Stabformen	—
Segmentformen	39%
Lymphocyten	55%
Eosinophile	3%
Monocyten	3%
Basophile	—

Kaninchen Nr. 541.
Gewicht: 3,1 kg.

Hämoglobingehalt	59%
Zahl der Leukocyten	10 400
Zahl der Erythrocyten	5,20 Millionen
Stabformen	—
Segmentformen	20%
Lymphocyten	74%
Eosinophile	2%
Monocyten	4%
Basophile	—

Kaninchen Nr. 541 bekam nach einigen Tagen 4 Junge und mußte deshalb in der Bewertung der Ergebnisse aus dem Versuch ausscheiden.

Die nun folgenden Versuche 3 und 4 wurden mit toxischen Dosen ausgeführt, um auch hierbei die Wirkung des Thiophens auf das Blutbild zu studieren.

3. Versuch.

Versuchstier: Kaninchen Nr. 428, dasselbe wie bei Vers. 1.
Gewicht: 3,15 kg (vor dem Versuch).
Konzentration: 40 mg Thiophen pro Liter Luft.
Versuchsraum: Glaskasten von 300 l.
Versuchsdauer: 45 Minuten.

Das Thiophen ist nach 5 Minuten verdunstet.

Bald nachdem das Thiophen verdampft ist, unternimmt das Kaninchen wilde Fluchtversuche. Es kneift die Augen zu.

Temperatur im Versuchsraum 10 Minuten nach Versuchsbeginn: 20° C.

Die Atmung des Tieres ist sehr oberflächlich und zwar 52 Atemzüge pro Minute. Das Kaninchen wird ruhiger, wischt sich mit den Pfoten das Maul und hat einen Speichelfaden am Maule hängen.

Temperatur im Versuchsraum 20 Minuten nach Versuchsbeginn: 18° C.

Nach 30 Minuten kommt das Tier in einen Krampfzustand. Es kann sich nicht mehr richtig bewegen, liegt zuweilen auf dem Bauch und hat Krämpfe. Es taumelt und hat nach 35 Minuten Bauchlage eingenommen. Das Kaninchen kommt allmählich in Bauchseitenlage, es hat weiterhin Krämpfe.

Temperatur 38 Minuten nach Versuchsbeginn: 17,5° C.

Nach 40 Minuten kommt das Tier in vollkommene Seitenlage. Es führt Ruder- und Schwimmbewegungen mit den Extremitäten aus. Kornealreflex noch erhalten.

Das Kaninchen wird aus dem Versuch entfernt. Nach 3 Minuten kommt es wieder in Bauchseitenlage, es führt noch mit den hinteren Extremitäten Ruderbewegungen aus. Nach 10 Minuten ist das Tier wieder in sitzender Stellung. 124 Atemzüge pro Minute.

Blutbild nach 24 Stunden:

Kaninchen Nr. 428.
Gewicht: 3,0 kg.

Hämoglobingehalt	57%
Zahl der Leukocyten	15 200
Zahl der Erythrocyten	4,92 Millionen
Stabformen	1%
Segmentformen	15%
Lymphocyten	82%
Eosinophile	1%
Monocyten	1%
Basophile	—

Blutbild von Kaninchen Nr. 428 drei Tage nach dem Versuch.

Gewicht: 3,1 kg.

Hämoglobingehalt	56%
Zahl der Leukocyten	20 200
Zahl der Erythrocyten	4,88 Millionen
Stabformen	1%
Segmentformen	22%
Lymphocyten	70%
Eosinophile	3%
Monocyten	3%
Basophile	1%

4. Versuch.

Versuchstiere:
Kaninchen Nr. 428. Gewicht 3,0 kg (vor d. Versuch)
Kaninchen Nr. 382. Gewicht 3,15 kg (vor d. Versuch)
Konzentration: 50 mg Thiophen pro Liter Luft.
Versuchsraum: Glaskasten von 300 l.
Versuchsdauer: 30 Minuten.

Das Thiophen ist nach 5 Minuten verdampft.

Temperatur im Versuchsraum bei Versuchsbeginn: 16° C.

Kaninchen Nr. 428 kommt nach 5—10 Minuten ins Excitationsstadium. Es unternimmt wilde Fluchtversuche.

Kaninchen Nr. 382 dagegen bleibt ruhig, kneift die Augen zu.

Kaninchen Nr. 428 wird wieder ruhiger, Speichelfaden, Opisthotonus?

Kaninchen Nr. 382 ebenfalls Speichelfluß. Es bekommt Krämpfe und kann sich nicht mehr richtig bewegen. Die Tiere atmen oberflächlich.

Kaninchen Nr. 382: 64 Atemzüge pro Minute.

Kaninchen Nr. 428: 58 „ „ „

Temperatur 20 Minuten nach Versuchsbeginn: 18° C.

Kaninchen Nr. 382 hat den Kopf aufgelegt. Es kommt nach 20 Minuten in Bauchseitenlage. Es versucht sich auf zurichten, zittert, unternimmt Fluchtversuche und kommt nach 23 Minuten in Seitenlage. Es führt Schwimmbewegungen mit den vorderen Extremitäten aus. Die Reflexe sind erhalten, aber schwach.

Kaninchen Nr. 428 hat Krämpfe. Seine hinteren Extremitäten sind gelähmt. Klonische Zuckungen der hinteren Extremitäten. Die Reflexe des Kopfes sind noch erhalten. Es kommt nach 27 Minuten in Seitenlage.

Bei beiden Kaninchen ist der Kornealreflex noch erhalten. Atemzüge bei den narkotisierten Tieren nicht mehr genau zählbar.

Kaninchen Nr. 428 führt Schwimmbewegungen mit den vorderen Extremitäten aus, es hat klonische Zuckungen der hinteren Extremitäten.

Temperatur im Versuchsraum kurz vor Bendigung des Versuches: 18,5° C.

Beide Tiere werden aus dem Versuchsraum entfernt.

Kaninchen Nr. 428 versucht sich aufzurichten. Es hat 8 Minuten nach dem Versuch Bauchseitenlage eingenommen. Es führt 168 Atemzüge pro Minute aus. Die hinteren Extremitäten sind noch gelähmt. 15 Minuten nach dem Versuch kommt es wieder in sitzende Stellung, ist aber noch sehr unsicher. Nach weiteren 10 Minuten hat es sich vollkommen erholt.

Kaninchen Nr. 382 hat klonische Krämpfe der hinteren Extremitäten, mit den vorderen führt es Schwimmbewegungen aus. Es befindet sich immer noch in Seitenlage. Es führt 162 Atemzüge pro Minute aus. Nach 7 Minuten kommt es in Bauchseitenlage. Seine hinteren Extremitäten sind noch gelähmt. Nach weiteren 3 Minuten nimmt es sitzende Stellung ein. Es beginnt herumzuhüpfen, ist aber noch sehr unsicher.

15 Minuten nach Versuchsbeendigung bekommt es plötzlich einen Krampfanfall und fällt um. Die Atmung wird unregelmäßig und hört dann überhaupt auf. Es wird künstliche Atmung durchgeführt, jedoch ohne Erfolg. Das Kaninchen kommt 25 Minuten nach dem Versuch ad exitum.

Die Sektion ergab folgendes:

Gehirn: Keine Blutungen, kein Infarkt.

Lunge: Normale Farbe und Luftgehalt. Leichtes Randemphysem, leichtes Ödem.

Bronchien: Spiegelnd glatt mit etwas schleimigem Sekret.

Trachea: deutliche Tracheitis mit leichter Gefäßinjektion. Im Kehlkopf etwas zähes Sekret.

Pleurahöhle: o. B., Pleura spiegelnd glatt.

Niere: Etwas blaß. Oberfläche o. B. Rinde o. B.

Milz: normale Größe und Konsistenz.

Leber: o. B.

Herz: Rechter Ventrikel und Vorhof angefüllt mit schwarzem Cruor. Linker Vorhof ebenso. Linker Ventrikel: Myokard kräftig, o. B. Klappen o. B.

Blutbild von Kaninchen Nr. 428 nach 24 Stunden:

Gewicht: 2,95 kg.	
Hämoglobingehalt	50%
Zahl der Leukocyten	15 400
Zahl der Erythrocyten	4,72 Millionen
Stabformen	1%
Segmentformen	29%
Lymphocyten	64%
Eosinophile	3%
Monocyten	2%
Basophile	1%

Blutbild 3 Tage nach dem Versuch bei Kaninchen Nr. 428.

Gewicht: 2,95 kg.	
Hämoglobingehalt	54%
Zahl der Leukocyten	22 800
Zahl der Erythrocyten	4,84 Millionen
Stabformen	2%

Segmentformen	34%
Lymphocyten	56%
Eosinophile	3%
Monocyten	3%
Basophile	2%

II. Intravenöse Injektionen mit Thiophen.

1. Versuch.

Versuchstier: Kaninchen Nr. 467, Gewicht 2,85 kg (vor dem Versuch). Es wurde 0,1 ccm Thiophen (rein) intravenös injiziert. Nach der Injektion trat ein leichter Krampfanfall auf, der bald verschwand. Die Atmung des Tieres war nach der Injektion beschleunigt und zwar 160 Atemzüge pro Minute. Sonst waren an dem Kaninchen keine besonderen Erscheinungen wahrzunehmen.

Blutbild 24 Stunden nach der Injektion.

Gewicht: 2,75 kg.	
Hämoglobingehalt	70%
Zahl der Leukocyten	11 200
Zahl der Erythrocyten	5,58 Millionen
Stabformen	—
Segmentformen	29%
Lymphocyten	65%
Eosinophile	4%
Monocyten	2%
Basophile	—

2. Versuch.

Versuchstier: Kaninchen Nr. 467 dasselbe wie bei Versuch 1. Gewicht: 2,8 kg (vor dem Versuch). Es wurden 0,4 ccm Thiophen intravenös injiziert. Nach der Injektion traten wieder leichte Krämpfe auf, die Atmung war beschleunigt: 192 Atemzüge pro Minute. Das Tier wischt sich mit den Pfoten das Maul und macht einen schläfrigen Eindruck. Sonst nichts Besonderes.

Blutbild 24 Stunden nach der Injektion.

Gewicht: 2,65 kg.	
Hämoglobingehalt	65%
Zahl der Leukocyten	12 200

Zahl der Erythrocyten	5,64 Millionen
Stabformen	1%
Segmentformen	25%
Lymphocyten	67%
Eosinophile	2%
Monocyten	5%
Basophile	—

Zur Prüfung, ob bei der intravenösen Injektion von Thiophen ebenso wie bei Inhalationsversuchen ein Ansteigen der Leukocyten zu beobachten sei, wurde das Blut dieses Kaninchens nach 3 Tagen nochmals untersucht.

Blutbild 3 Tage nach der Injektion:

Gewicht: 2,7 kg.	
Hämoglobingehalt	69%
Zahl der Leukocyten	9 800
Zahl der Erythrocyten	5,94 Millionen
Stabformen	—
Segmentformen	27%
Lymphocyten	66%
Eosinophile	2%
Monocyten	3%
Basophile	2%

Es zeigt sich also, daß ein Ansteigen der Leukocyten nicht zu beobachten ist.

Der besseren Übersicht halber bringe ich die Ergebnisse der einzelnen Blutbilder in einer zusammenfassenden Tabelle.

Zusammenfassung.

Ich untersuchte vor allem die Wirkung von Thiophen auf das Kaninchenblutbild. Dabei konnte ich folgendes feststellen:

Entgegen der naheliegenden Annahme, daß das Thiophen als benzolähnlicher Stoff eine Leukopenie hervorrufe, reagierten die Kaninchen stets mit einer Hyperleukocytose.

Inhalationsversuche von Thiophen mit einer Konzentration von 10—20 mg pro Liter Luft auf die Dauer von 1—3 Stunden bewirkten ein Ansteigen der Leukocyten um 2 bis 7000. Eine Konzentration von 40—50 mg auf die Dauer von 30 bis 45 Minuten hatte eine Vermehrung der Leukocyten um durchschnittlich 7000 zur Folge. Auffallend war vor allem, daß das Maximum der Leukocytenzahl sich erst 3—4 Tage nach den Versuchen zeigte, wobei der Wert bis auf das 2—3fache des normalen Leukocytenbefundes stieg. Der Hämoglobingehalt sank durchschnittlich um 10%, bei toxischen Dosen sogar bis um 15%. Die Zahl der roten Blutkörperchen blieb konstant. Auch das weiße Blutbild ergab keine wesentlichen Veränderungen. Die regelmäßig 24 Stunden nach den Versuchen auftretende Abnahme des Gewichtes der Kaninchen um 100—200 g war auf die nach den Versuchen vorhandene Freßunlust zurückzuführen und glich sich meist innerhalb der nächsten 3 bis 4 Tage wieder aus.

Intravenöse Injektionen von 0,1 bzw. 0,4 ccm Thiophen bewirkten eine Vermehrung der Leukocyten um 2400 bzw. 3400. Der Hämoglobingehalt sank um 10 bzw. 15%. Dagegen war das nach Inhalationsversuchen beobachtete Ansteigen der Leukocyten bei Versuchen mit Injektion nicht festzustellen. Ihre Zahl war vielmehr nach 3 Tagen fast wieder auf den Normalwert zurückgegangen.

Nr. des Kaninchens	Versuch	Anfertigung des Blutbildes nach	Hämoglobingehalt im %	Zahl der Leukocyten im ccmm	Zahl der Erythrocyten in Mill. im ccmm	Stabformen in %	Segmentformen in %	Lymphocyten in %	Eosinophile in %	Monocyten in %	Basophile in %	Gewicht des Kaninchens in kg
428	normal		65	7 700	4,76	3	28	59	5	5	–	
			68	8 800	5,10	1	17	74	2	6	–	
			65	8 600	4,80	2	25	66	2	3	2	3,1
	1. Inhalationsversuch	24 Std. 4 Tagen	58	15 500	4,98	4	18	63	5	8	2	2,9
			58	17 800	4,94	2	22	67	5	4	–	3,1
	3. Inhalationsversuch	24 Std. 3 Tagen	57	15 200	4,92	1	15	82	1	1	–	3,0
			56	20 200	4,88	1	22	70	3	3	1	3,1
	4. Inhalationsversuch	24 Std. 3 Tagen	50	15 400	4,72	1	29	64	3	2	1	2,95
			54	22 800	4,84	2	34	56	3	3	2	2,95
467	normal		81	8 300	5,99	–	49	46	–	5	–	
			80	9 000	5,46	2	37	53	–	7	–	
			80	8 800	5,44	1	34	60	1	4	–	2,85
	1. Inhalationsversuch	24 Std. 4 Tagen	69	10 000	5,88	4	18	70	1	5	2	2,75
			68	11 000	5,88	2	21	67	3	5	2	2,8
	1. Injektionsversuch	24 Std.	70	11 200	5,58	–	29	65	4	2	–	2,75
	2. Injektionsversuch	24 Std. 3 Tagen	65	12 200	5,64	1	25	67	2	5	–	2,65
			69	9 800	5,94	–	27	66	2	3	2	2,7
541	normal		68	6 400	5,38	2	36	51	4	5	2	
			69	6 600	5,20	1	39	51	2	6	1	
			69	6 500	5,36	2	42	52	3	1	–	3,1
	2. Inhalationsversuch	24 Std. 3 Tagen	55	8 400	5,66	2	38	51	4	5	–	3,0
			59	10 400	5,20	–	20	74	2	4	–	3,1
382	normal		70	8 300	4,58	2	38	49	3	7	1	
			68	8 700	4,74	4	33	50	4	9	–	
			67	8 200	4,52	–	20	64	6	8	2	3,05
	2. Inhalationsversuch	24 Std. 3 Tagen	58	10 400	4,66	2	34	54	3	7	–	2,9
			57	11 600	4,88	–	39	55	3	3	–	3,15

Literaturverzeichnis.

1) Meyer, V., Die Thiophengruppe. Braunschweig 1888. S. 1—35.
2) Dimroth, cit. bei Meyer-Jakobson, Lehrb. d. org. Chemie, 2. Bd., 3. Teil, 1. u. 2. Aufl. Berlin u. Leipzig 1920. S. 110 ff.
3) Volhard u. Erdmann, cit. bei Meyer-Jakobson, Lehrb. d. org. Chemie.
4) Heffter, A., Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **39,** 420 (1886).
5) Marmé, cit. bei Meyer, Viktor: Die Thiophengruppe. Braunschweig 1888. S. 30.
6) Spiegler, E., Therapeutische Monatshefte, Berlin 1892. S. 66.
7) Hock, A., Therapeutische Mtsh. 1892. S. 68.
8) Fränkel, S., Die Arzneimittelsynthese, Berlin 1921. 5. Aufl. S. 54, 109, 624, 629.
9) Steidle, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **120,** 100 (19).
10) Rambousek, J., Gewerbliche Vergiftungen, Leipzig 1911. S. 259.
11) Starkenstein-Rost-Pohl, Toxikologie, Berlin-Wien 1929. S. 323.
12) Hultgren, Gunnar, Ref. in Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. **39,** S. 395 (1927).
13) Thieme, W., Inaug.-Diss. Würzburg 1935.
14) Flury, F. u. Zernik, F., Schädliche Gase. Berlin 1931. S. 302.
15) Jaffé, R., Anatomie u. Pathologie d. Spontanerkrankungen d. kleinen Laboratoriumstiere. Berlin 1931. S. 155 ff.
16) Winterstein, H., Handb. d. vergleichenden Physiologie. 1. Bd. Jena 1925. S. 1189 ff.

Lebenslauf.

Am 1. Juni 1911 wurde ich als Sohn des Bäckermeisters Franz Weidig zu Bamberg geboren. Nach 5jährigem Besuch der dortigen Volksschule trat ich in das Humanistische Neue Gymnasium zu Bamberg ein und legte Ostern 1932 die Reifeprüfung ab.

Darauf wandte ich mich dem Studium der Medizin zu. Die vorklinischen Semester verbrachte ich in Würzburg und bestand nach dem 5. Semester im August 1934 die ärztliche Vorprüfung. Während der klinischen Semester studierte ich in München (1), Kiel (1) und Würzburg (4) und bestand im November 1937 daselbst das Medizinische Staatsexamen.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß außer den angegebenen keine weiteren Hilfsmittel benutzt wurden.

Würzburg, November 1937.

Rudolf Weidig.